Aus dem Pharmakologischen Institut der Universität Marburg
Direktor: Prof. Dr. med. et phil. et med. dent. h. c. A. Gürber.

Zur Pharmakologie der Uzara-Droge.

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde in der Zahnheilkunde

der

Hohen Medizinischen Fakultät

der Philipps-Universität zu Marburg

vorgelegt von

Hermann Schröter
approb. Zahnarzt aus Meppen (Hann.)

MARBURG 1930
Buchdruckerei von JOH. HAMEL

Angenommen von der medizinischen Fakultät Marburg
am 24. Mai 1930.

Gedruckt mit Genehmigung der Fakultät.

Referent: Priv. Doz. Dr. O. Geßner.

Korreferent: Prof. Dr. Gürber.

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Meinen lieben Eltern.

Inhaltsübersicht.

I. Einleitung Seite 5—8
II. Experimenteller Teil Seite 8–40
1. Weitere Untersuchungen über die Beziehungen der Uzara-Wirkung zum Sympathikus.
a) an der Pupille des isolierten Froschauges,
b) an der Pupille des Katzenauges in situ,
c) im Adrenalinblutzuckerversuch am Kaninchen.
2. Zur Pharmakologie einzelner Uzarabestandteile.
a) bei parenteraler Zufuhr am Frosch,
b) an den isolierten Gefäßen (verschiedener Gebiete) des Frosches.
III. Zusammenfassung der Versuchsergebnisse Seite 40—42

Einleitung.

Die Uzaradroge verdankt ihr wachsendes Ansehen ihrer wohlbegründeten pharmakologischen Wirkung. Diese erstreckt sich in erster Linie auf glattmuskelige, vegetativ innervierte Organe, insbesondere auf den Magendarmkanal, auf die Blutgefäße, besonders im Splanchnikusgebiet, aber auch auf den Uterus und wahrscheinlich auch auf die Bronchien. Daneben kommt eine digitalisartige, im Vergleich zum Strophanthin allerdings schwache Wirkung auf das Herz in Betracht.

Die ersten pharmakologischen Untersuchungen sowie die Einführung der Droge in den Arzneischatz verdanken wir *Gürber*[1]). In einer größeren Reihe von Untersuchungen haben dann *Gürber*[2]) und seine Mitarbeiter *Frey*[3]), *Loening*[4]), *Hirz*[5]), *Vogt*[6]), *Sommer*[7]), *Theys*[8]), *Stordeur*[9]), und neuerdings *Schwalm*[10]) und *Geßner*[11]) im Pharmakologischen Institut Marburg die Kenntnisse über die pharmakologische Wirkung der Uzaradroge und der in ihr enthaltenen Stoffe erweitert, während in demselben Instititut *Gürber* und

[1]) Gürber, Münch. Med. Wochenschr. 1911, S. 2100.

[2]) Derselbe, a. a. O. S. 2103, u. Therapeut. Halbmonatshefte 1920, S. 465.

[3]) Frey, Münch. Med. Wochenschr. 1913 Nr. 8. Gürber u. Frey, Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. 1914, Bd. 75, S. 75.

[4]) Loening, Münch. Med. Wochenschr. 1913 Nr. 8.

[5]) Hirz, Arch. f exp. Pathol. u. Pharmakol. 1913, Bd. 74, S. 318, Münch. Med. Wochenschr. 1912, S. 2163 u. 1913 S. 2220.

[6]) Vogt, Zentralblatt f. Gynäkol. 1921 Nr. 3, S. 107.

[7]) Sommer, Inaugural-Diss. Marburg 1913.

[8]) Theys, Inaugural-Diss. Marburg 1916.

[9]) Stordeur, Inaugural-Diss. Marburg 1920.

[10]) Schwalm, „ „ „ 1930.

[11]) Geßner, Ueber Uzara, I. u. II. Mitteilung, Arch. f. exp. Path. und Pharmakol. 1930, Bd. 148.

Hennig[1]) die chemische Bearbeitung der Droge erstmalig vornahmen.

Gürber[2]) kam auf Grund seiner Untersuchungen, besonders am Magendarmkanal und an den Blutgefäßen zu dem Schluß, daß Uzara im Wirkungsgebiet des Sympathikus, insbesondere des Splanchnikus, eine in ihrem Erfolg adrenalinartige Wirkung entfaltet, wobei er die Frage offen ließ, ob diese Uzarawirkung auf einer unmittelbaren Erregung der sympathischen Nervenendigungen beruhe, oder ob die Sympathikusendigungen nur mittelbar irgendwie beeinflußt würden. *Hirz*[3]) dagegen nahm auf Grund seiner Untersuchungen am Darm, und gemeinsam mit *Vogt*[4]) am Uterus, an, daß Uzara wie Adrenalin eine unmittelbare Erregung der Sympathikusendingen bedinge. Diese Annahme, die schon damals nicht mit der von *Loening*[5]) gefundenen Tatsache von der Verengerung der Koronargefäße durch Uzaron in Einklang zu bringen war, wurde dann weiterhin widerlegt von *Tigerstedt* und *Airila*[6]), *Pick* und *Wasicky*[7]), *Raymond-Hamet*[8]), *Rothlin* und *Raymond-Hamet*[9]) und *Lévy und Raymond-Hamet*[10]). Alle diese Forscher stritten jegliche Beziehung der Uzarawirkung zum Sympathikus ab und nahmen eine rein muskuläre Wirkung an.

Da diese Annahme aber keineswegs in der Lage war,

---

[1]) Gürber, a. a. O.; Hennig, Arch. d. Pharmazie. 1917, Bd. 255, S. 382.

[2]) Gürber, a. a. O.

[3]) Hirz, Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. 1913, Bd. 74, S. 318.

[4]) Vogt, a. a. O.

[5]) Loening, a. a. O., u. Zeitschr. f. Biologie 1913, Bd. 62.

[6]) Tigerstedt u. Airila, Skand. Arch. f. Physiol. 1916, Bd. 33, S 37.

[7]) Pick u. Wasiky, Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. 1917, Bd. 80, S. 147.

[8]) Raymond-Hamet, Cpt.rend. hebdom. des séances de l' acad. des sciences 1926, Bd. 183, S. 508.

[9]) Rothlin u. Raymond-Hamet, Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. 1928, Bd. 99, S. 164.

[10]) Lévy u. Raymond-Hamet: ebenda, 1927, Bd. 97, S. 615.

die außerordentlich günstige Wirkung von Uzara in der Praxis zu erklären, ging *O. Geßner*[1]) diese Frage nochmals experimentell an, und konnte auf Grund seiner Untersuchungen an verschiedenen isolierten, sowohl vegetativ innervierten, als auch nervenelementfreien glattmuskeligen Organen zeigen, daß der Uzaradroge zweierlei Angriffspunkte an glattmuskeligen Organen zukommen:

1. Wirkt Uzara unmittelbar auf die kontraktile Substanz, und zwar bewirken die Uzara-Glykoside Uzarin und Uzaren in schwachen Konzentrationen Erregung, in höheren Konzentrationen reversible Lähmung der glatten Muskulatur. Der glykosidfreie Rest der Uzaradroge bewirkt dagegen ohne vorhergehende Erregung schon in geringen Konzentrationen reversible Lähmung der glatten Muskulatur.

2. Bewirkt Uzara — und zwar ist diese Wirkung an die Glykoside der Droge geknüpft —, schon in geringer Konzentration eine erhebliche Sensibilisierung der Sympathikusendigungen für Adrenalin und zwar auch an den Koronargefäßen, an denen die rein muskuläre Wirkung von Uzara der Adrenalinwirkung gerade entgegengesetzt ist. Diese auch von *Schwalm*[2]) an den Splanchnikusgefäßen des Frosches bestätigte Sensibilisierung der Sympathikusendigungen ist als die wertvollste Wirkung von Uzara anzusehen und vermag die günstige Wirkung dieser Droge am Krankenbett vollauf zu erklären.

Mir war die Aufgabe gestellt, zunächst an solchen vegetativ innervierten Organen und Organsystemen, die von *O. Geßner* noch nicht geprüft worden waren, die Frage der Sensibilisierung der Sympathikusendigungen durch Uzara zu untersuchen. Darüber hinaus sollte die Pharmakologie der einzelnen Uzarabestandteile weiter verfolgt werden. Dies schien nicht nur angebracht auf Grund der oben angeführten Untersuchungen von *O. Geßner*[3]), sondern

[1]) O. Geßner, a. a. O.
[2]) Schwalm, a. a. O.
[3]) Geßner, a. a. O.

vor allem auch deswegen, weil die Chemie der Uzaradroge, die von *Gürber* und *Hennig*[1]) begründet und später durch *Wolff*[2]) und *Grobel*[3]) fortgeführt wurde, jetzt durch die Untersuchungen von *Windaus* und *Haack*[4]) zu neuen wertvollen Ergebnissen geführt hat.

II. Experimenteller Teil.

1. Untersuchungen über die Beziehungen der Uzarawirkung zum Sympathikus.

Um die Beziehungen der Uzarawirkung zum Sympathikus weiter zu verfolgen, unternahm ich zunächst Pupillenversuche am enukleierten Froschauge sowie am Auge der Katze in situ.

a) Versuche an der Pupille des isolierten Froschauges. (nach *Ehrmann*[5]).)

Von gleich großen Landfröschen (Ran. temp.) präparierte ich die Bulbi nach Enukleation von Lidern und umliegendem Bindegewebe sorgfältig frei und setzte sie dann zur maximalen Pupillenverengerung einige Zeit — etwa eine halbe Stunde — dem direkten Sonnenlicht aus. Hierbei befanden sich die Froschaugen — paarweise angeordnet — in kleinen Schälchen, eben mit Ringerlösung bedeckt. Ich benutzte zu jedem Versuch drei Paare in dieser Weise präparierter Froschaugen, das eine Auge jeden Paares wurde dabei der Einwirkung der Pharmaka ausgesetzt, das andere diente zur Kontrolle. Nachdem die Pupillen nun möglichst stark verengt waren und der Pupillendurchmesser genau festgestellt war[6]), wurden die Augen in zerstreutes

[1]) Gürber a. a. O. und Hennig a. a. O.
[2]) Wolff, Inaugural-Diss. Marburg 1925.
[3]) Grobel, Inaugural-Diss. Marburg 1925.
[4]) Windaus und Haack, Ber. d dtsch. chem. Ges. 1930, 63. Jahrg. Nr. 6, S. 1377.
[5]) Ehrmann, Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. 1905, Bd. 53, S. 97.
[6]) Bei den ovalen Froschpupillen wurde stets der Querdurchmesser genommen; die Messung erfolgte nach Photographien und fünffacher Vergrößerung.

Tageslicht gebracht und, abgesehen von den Kontrollen, die weiter in Ringerlösung verblieben, der Einwirkung der Pharmaka ausgesetzt, und zwar ein Auge des ersten Paares in Suprarenin 1 : 1000000, ein Auge des zweiten Paares in Uzarin 1 : 1000, und schließlich ein Auge des dritten Paares in die Mischung beider Pharmaka, die Uzarin 1 : 1000 und Suprarenin 1 : 1000000 enthielt. Wegen der leichten Zersetzlichkeit des Suprarenins in neutralen Lösungen (das P_H der benutzen Ringerlösung betrug 7,0) wurden alle Pharmakalösungen während des Versuchs innerhalb 15 Minuten durch frischbereitete Lösungen ersetzt. Einige dieser Versuche sind in Tabelle 1 und 2 zusammengestellt.

Tabelle 1.

Versuch 1 vom 1. III. 1930.

3 Augenpaare von Rana temporaria. (Pupillen im Sonnenlicht verengt).

Augenpaare	Pharmaka:	Pupillendurchmesser in mm		Zunahme d. Pupillenweite in %
		Beginn	n. 3 Std.	
I.	a) Suprarenin 1 : 1000000	1,0	3,0	+ 200
	b) Ringer zur Kontrolle	0,75	0,75	± 0
II.	a) Uzarin 1 : 1000	1,5	1,0	— 33
	b) Ringer zur Kontrolle	1,5	1,25	— 17
III.	a) Uzarin 1 : 1000 + Suprarenin 1 : 1000000	1,0	4,5	+ 350
	b) Ringer zur Kontrolle	1,0	1,0	± 0

Die Tabelle zeigt uns zunächt eine — verhältnismäßig starke — Erweiterung der mit Suprarenin behandelten Pupille. Die Uzarinpupille zeigt keine Erweiterung, sondern

eher eine mäßige Verengerung, die im Vergleich zum Kontrollauge allerdings unbeträchtlich ist. Die in die Mischung der beiden Pharmaka gebrachte Pupille zeigt die stärkste Erweiterung. Die zur Kontrolle dienenden Froschaugen zeigten keine oder unbeträchtliche Veränderung der Pupillenweite.

Ein zweiter Versuch, den ich hier ebenfalls tabellarisch aufführe und in der Abbildung 1 wiedergebe, zeigt uns noch deutlicher die Wirkung des Uzarins.

Tabelle 2.

Versuch 2 vom 3. III. 1930.

3 Augenpaare von Rana temporaria. (Pupillen im Sonnenlicht verengt).

Augenpaare	Pharmaka:	Pupillendurchmesser in mm		Zunahme d. Pupillenweite in %
		Beginn	n. 3 Std.	
I.	a) Suprarenin 1 : 1 000 000	1,4	1,6	+ 15
	b) Ringer zur Kontrolle	1,2	1,0	— 17
II.	a) Uzarin 1 : 1 000	1,4	1,3	— 7
	b) Ringer zur Kontrolle	1,8	1,7	— 6
III.	a) Uzarin 1 : 1 000 + Suprarenin 1 : 1 000 000	1,0	2,2	+ 120
	b) Ringer zur Kontrolle	1,2	1,2	± 0

Wir sehen hier wiederum eine Erweiterung durch Suprarenin allein, allerdings sehr viel schwächer als in Tabelle 1, ferner keine sichtliche Veränderung der Uzarinpupille und eine sehr starke Erweiterung der Pupille desjenigen Froschauges, welches mit der Mischung der beiden Pharmaka behandelt war.

Abbildung 1.

Versuch 2 vom 3. III. 1930.

3 Augenpaare vom Rana temporaria. (Pupillen im Sonnenlicht verengt).

($2^1/_2$fache Vergrößerung der Photographien)[1]).

Augenpaare	Pharmaka	Pupillen: zu Beginn	Pupillen: nach 3 Std.	Zunahme d. Pupill. Weite
I.	a) Suprarenin 1 : 1 Million			+ 15%
	b) Ringer zur Kontrolle			— 17%
II.	a) Uzarin 1 : 1000			— 7%
	b) Ringer zur Kontrolle			— 6%
III.	a) Uzarin 1 : 1000 + Suprar. 1 : 1 Million			+ 120%
	b) Ringer zur Kontrolle			± 0%

[1]) nachgezeichnet nach der Projektion auf dem Schirm des Vergrößerungsapparates.

Aus den Versuchen an der Froschpupille ergibt sich demnach, daß Uzarin [1]), das Hauptglykosid der Uzaradroge, die Adrenalinwirksamkeit an der Froschpupille deutlich zu steigern vermag, daß dagegen Uzarin selbst keinen oder höchstens einen schwach verengernden Einfluß auf die Pupille des isolierten Froschauges ausübt. Daraus kann der Schluß gezogen werden, daß Uzarin die bei ihrer Reizung durch Adrenalin (Suprarenin) Mydriasis bewirkenden Sympathikusendigen im Froschauge sensibilisiert.

b) Versuche am Katzenauge in situ.

Um eine etwaige Sensibilisierung der sympathischen Nervenfasern des Katzenauges für Adrenalin feststellen zu können, ging ich so vor, daß ich das Suprarenin in einer Konzentration von 1 : 10000 bis 1 : 1000 (diese letzte Lösung, $^1/_{00}$ige Stammlösung von *Höchst*, wurde kurz vor dem Versuch mit Rücksicht auf ihre saure Reaktion neutralisiert), in den Bindehautsack des einen Katzenauges brachte und feststellte, daß, wie nach den Untersuchungen von *Schulz* [2]) und *Loewi* [3]) zu erwarten war, hiernach keine Veänderung der Pupillenweite eintrat. Eine Stunde später gab ich dann Uzaron bzw. Uzarin in der Konzentration 1 : 1000 in dasselbe Auge, und nachdem ich beobachtet hatte, daß auch hierdurch innerhalb einer halben Stunde keine Veränderung der Pupillenweite hervorgerufen wurde, träufelte ich von neuem die zu Beginn des Versuches unwirksame Suprareninkonzentration in dasselbe Auge. Hatte das Uzaron bzw. Uzarin inzwischen eine Sensibilisierung der Mydriasis erzeugenden Sympathikusfasern bewirkt, so konnte nun ein Erfolg der Suprareninwirkung erwartet werden, ähnlich wie sich Suprarenin vom Bindehautsack aus bei der

[1]) Mit Uzaron konnte O. Gefsner an isolierten Augen von Rana esculenta schon vorher denselben Erfolg erzielen.

[2]) Schulz, Proc. Soc. for exp. Biol. and Med. New-York 1908, Bd. 6, S. 23.

[3]) Loewi, Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. 1908, Bd. 59, S. 83.

Steigerung des Sympathikustonus im Verlauf gewisser Krankheiten (Basedow, Diabetes) (*Loewi*[1])) mydriatisch wirksam erweist. Das Ergebnis zweier solcher Versuche sei im folgenden kurz dargestellt:

Versuchsanordnung.

Mittels Glaspipette wurden die frisch zubereiteten Lösungen in den Bindehautsack geträufelt, indem dabei während der Einwirkungsdauer von 2 Minuten der Tränennasengang durch Fingerdruck geschlossen gehalten wurde, um ein Ablaufen der Flüssigkeit in die Mundhöhle zu verhindern[2]). Die Menge der Versuchsflüssigkeit belief sich jeweils auf etwa 10 Tropfen. Bei der nunmehr erfolgenden Beobachtung des Tieres wurde stets auf gleichmäßige Beleuchtung achtgegeben. Im folgenden zwei Versuche:

Versuch 3.

Katze, weißgrau, weibl.

10 h 07 rechtes Auge Suprarenin 1 : 10000 instilliert.
11 „ 07 innerhalb einer Stunde keine Veränderung der Pupillenweite.
11 „ 10 rechtes Auge Uzaron 1 : 1000 (neutralisiert).
11 „ 38 bisher keine Veränderung der Pupillenweite und Lichtreaktion.
11 „ 40 Suprarenin 1 : 10000 in das rechte Auge.
11 „ 52 deutliche Erweiterung der rechten Pupille, keine Veränderung der Lichtreaktion.
11 „ 59 Pupille rechts etwa 50% weiter als links (in zerstreutem Tageslicht!). Auf Licht (Sonne) beiderseits spaltförmige Verengerung.
12 „ 10 Pupillenweite rechts noch eben größer als links.
12 „ 30 Pupillen beiderseits gleich.

Aus Versuch 3 geht hervor, daß durch vorherige örtliche Anwendung von Uzaron am Katzenauge die mydriatische Wirkung von Adrenalin (Suprarenin), das vorher unter denselben Bedingungen unwirksam war, deutlich in

[1]) Loewi, Suprarenin-Mydriasis am Auge bei Basedow und Diabetes. Wiener Klin. Wochenschr. 1907 Nr. 25 u. Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. 1908, Bd. 59, S. 83.

[2]) In einem Falle, wo dieses nicht beachtet wurde, reagierte die Katze nach Uzaronzufuhr durch starken Speichelfluß und Brechbewegungen.

die Erscheinung trat: 50% Erweiterung der Pupille dieses Auges gegenüber der des anderen (Kontrollauges). Bemerkenswert erscheint, daß die Lichtreaktion der am durch Uzaron sensibilisierten Auge durch Adrenalin erweiterten Pupille voll erhalten blieb.

Ein ähnliches Ergebnis hatte Versuch 4; hierbei wurde statt Uzaron das reine Glykosid Uzarin benutzt.

Versuch 4.

4. 3. 1930. Katze, schwarz, männlich.

10 h 04 rechtes Auge Suprarenin 1 : 10000 (neutralisiert).
10 „ 35 keine sichtbare Veränderung der Pupillenweite.
11 „ 06 rechtes Auge Uzarin 1 : 1000 instilliert.
11 „ 36 bisher keine Veränderung der Pupillenweite.
11 „ 42 rechtes Auge Uzarin 1 : 1000 + Suprarenin 1 : 10000 instilliert.
11 „ 50 rechte Pupille deutlich weiter als die linke.
12 „ 00 rechte Pupille immer noch etwa 2 mm größer (im Durchmesser) als die des linken Auges.
12 „ 15 rechte und linke Pupille gleich groß.

Aus dem Versuch 4 geht hervor, daß auch hier eine vorher unwirksame Suprareninkonzentration durch Uzara mydriatisch wirksam gemacht wurde, und zwar wurde hier die Wirkung durch das Hauptglykosid der Uzaradroge, das Uzarin, hervorgerufen.

Es wirkt demnach Uzara (Uzaron, Uzarin), in den Bindehautsack gebracht, deutlich sensibilisierend auf die sympathischen Nervenendigungen des Katzenauges.

c) Adrenalin-Blutzuckerversuche am Kaninchen.

Eine weitere Möglichkeit, die mittelbare Beziehung von Uzara zum Sympathikus festzustellen, schien mir im Adrenalin-Blutzuckerversuch gegeben zu sein. Bekanntlich bewirkt parenterale Zufuhr von Adrenalin (Suprarenin) am Hungerkaninchen eine erhebliche Blutzuckersteigerung durch Glykogen-Mobilisierung (*Blum*[1]), *Herter* und *Wakemann*[2])).

[1]) Blum, Pflügers Arch., 1902, Bd. 90, S. 617.
[2]) Herter u. Wakemann, Virchows Arch. 1902, Bd. 169, S. 479.

Diese Wirkung ist zweifellos durch Erregung der sympathischen Endfasern bedingt (*Trendelenburg*[1])), da sie sowohl nach Durchschneidung des Nervus splanchnikus als auch durch Lähmung der sympathischen Endigungen mittels Ergotamin (*Miculicich*[2]), *Laurin*[3])) aufgehoben wird. Wenn also Uzara am Splanchnikus, und das ist ja durch die bisherigen Untersuchungen für den Kaltblüter (*Geßner*[4]), *Schwalm*[5])) sicher festgestellt, Sensibilisierung der sympathischen Endigungen bedingt, so müßte sich durch Uzara die Adrenalin-Hyperglykaemie steigern lassen. Zunächst war natürlich erforderlich, festzustellen, ob Uzara für sich auf den Nüchternblutzucker des Kaninchens einen Einfluß ausüben würde.

Versuchsanordnung.

Die Versuche führte ich aus an Kaninchen, die vor jedem Versuch 36 Stunden gehungert hatten. Die Pharmaka bezw. die Kontroll-Ringerlösung wurden intravenös in die Ohrrandvene injiziert. Trotzdem die Adrenalin-Hyperglykaenie bei intravenöser Zufuhr bedeutend geringer ausfällt, als bei subkutaner Injektion (*Kleiner* und *Meltzer*[6])) wurde das Suprarenin absichtlich intravenös zugeführt, um jede Täuschung durch die bei subkutaner Applikation niemals vollkommen gleichmäßig verlaufende Resorption auszuschließen. Die Suprarenin-Dosis wurde so klein gewählt, daß sie die eben noch wirksame hyperglykaemische Schwellendosis darstellte. Die Blutentnahme erfolgte ebenfalls an den Ohrvenen; es wurden jeweils zwei Proben von 0,1 ccm mittels geeichter Pipette entnommen. Die

---

[1]) Trendelenburg, Handb. d. exp. Pharmakol. 1924 II_2, S. 133.

[2]) Miculicich. Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. 1912, Bd. 69, S. 133.

[3]) Laurin, Biochem. Zeitschr. 1917, Bd. 82, S. 87.

[4]) Geßner, a. a. O.

[5]) Schwalm, a a. O.

[6]) Kleiner und Meltzer, Americ. Journ. of Physiol. 1911/12, Bd. 29.
" " " Journ. of exp. Med. 1913, Bd. 18, S 190.

Blutzuckerbestimmungen erfolgten immer in Doppelproben und mit ständig wiederholten Kontrollen nach der Methode von *Hagedorn* und *Jensen* [1]). Einige dieser Versuche sind im folgenden tabellarisch zusammengestellt [2]).

Tabelle 3.

(Versuch 5).

Blutzuckerversuch am Hungerkaninchen.

3 Kaninchen, 36 Std. gehungert.

Zeit:	I Kaninchen 2350 gr.	Zeit:	II Kaninchen 2470 gr.	Zeit:	III Kaninchen 2145 gr.
9 h 12	**103**	9 h 17	**100**	9 h 20	**105**
9 „ 27	0,01 gr. Uzaron in 1 ccm Ringer intravenös	9 „ 30	0,001 gr. Uzaron in 1 ccm Ringer intravenös	9 „ 33	1 ccm Ringer intravenös (Kontr.)
9 „ 35	**113**	9 „ 40	**112**	9 „ 43	**117**
9 „ 55	**93**	9 „ 59	**110**	10 „ 02	**111**
10 „ 35	**116**	10 „ 40	**97**	10 „ 45	**96**

Die fettgedruckten Zahlen in den Hauptspalten bedeuten Blutzuckermengen in mg %

Aus Tabelle 3 geht hervor, daß am Hungerkaninchen weder 1 mg. noch 1 cg. Uzaron den Nüchternblutzucker innerhalb 1 ½ Stunden zu verändern vermochte, insbesondere war im Vergleich zum Kontrolltier keine Blutzuckersteigerung nachzuweisen, was ein weiterer Beweis dafür ist, daß Uzara nicht unmittelbar den Sympathikus zu erregen vermag.

Ich ging nun dazu über, den Einfluß von Uzaron auf die Adrenalin-Hyperglykaemie beim Hungerkaninchen zu prüfen. Zu diesen Versuchen (ein solcher ist in Tabelle 4 beschrieben) wurden jeweils 4 Kaninchen benutzt, die wiederum 36 Stunden gehungert hatten. Das I. erhielt nur Uzaron, um als Kontrolle zu Kaninchen III, das Uzaron +

[1]) Hagedorn und Jensen, Biochem. Zeitschrift 1923.

[2]) Bei diesen Versuchen wurde ich von Herrn Dr. Geßner und Dr. Kuhlmann experimentell unterstützt, wofür ich den beiden Herren auch an dieser Stelle danke.

Suprarenin erhielt, zu dienen. Kaninchen II, das nur Ringer bekam, war Kontrolle zu Kaninchen I; Kaninchen IV, das statt Uzaron Ringer, außerdem noch Suprarenin erhielt, diente als Kontrolle zu Tier III. Alle Einspritzungen erfolgten intravenös in die Ohrrandvenen.

Tabelle 4.
(Versuch 6).
Blutzuckerversuch am Hungerkaninchen.
4 Kaninchen, 36 Std. gehungert.

I. Kaninchen 2595 gr.		II. Kaninchen 2565 gr.		III. Kaninchen 2750 gr.		IV. Kaninchen 2855 gr.	
Zeit	Blutzucker	Zeit	Blutzucker	Zeit	Blutzucker	Zeit	Blutzucker
9 h 01	**111**	8 h 58	**124**	9 h 05	**116**	9 h 14	**113**
9 „ 18	0,01 gr. Uzaron in 1 ccm Ringer intraven.	9 „ 12	1 ccm Ringer intraven. (Kontr. zu I).	9 „ 22	0,01 gr. Uzaron in 1 ccm Ringer intraven.	9 „ 24	1 ccm Ringer intraven. (Kontr. zu III)
9 „ 50	**110**	9 „ 48	**111**	9 „ 35	0,5 ccm Supraren. 1 : 50000 intraven. ($^1/_{100}$ mg)	9 „ 37	0,5 ccm Supraren. 1 : 50000 intraven. ($^1/_{100}$ mg)
10 „ 06	**111**	10 „ 02	**119**	9 „ 42	**167**	9 „ 44	**121**
10 „ 24	**113**	10 „ 21	**119**	9 „ 57	**183**	9 „ 59	**124**
10 „ 54	**98**	10 „ 51	**110**	10 „ 12	**169**	10 „ 15	**115**
11 „ 35	**110**	11 „ 32	**112**	10 „ 42	**136**	10 „ 45	**97**
				11 „ 25	**127**	11 „ 29	**89**

Die fett gedruckten Zahlen in den Hauptspalten bedeuten Blutzucker in mg %.

Aus dem Versuch 6 in Tabelle 4 ergibt sich zunächst in Bestätigung des Ergebnisses von Versuch 5, daß Uzaron allein (1 cg. pro $2^1/_2$ kg Tier) den Blutzucker innerhalb 2 Stunden nicht verändert; weiter ergibt sich, daß Tier IV, welches nur Suprarenin ($^1/_{100}$ mg. pro $2^3/_4$ kg. Tier) erhalten hatte, keine nennenswert über die Fehlergrenze hinausgehende Blutzuckersteigerung aufwies, daß hier somit das Suprarenin praktisch unwirksam blieb. Bei Tier III da-

gegen, das Uzaron in derselben Menge wie Kaninchen I (hier unwirksam) und außerdem Suprarenin in derselben Menge, wie Kaninchen IV (hier ebenfalls unwirksam) erhalten hatte, trat eine erhebliche Blutzuckersteigerung ein, die innerhalb 52 Minuten den Höhepunkt von 183 mg % (Nüchternblutzucker 116 mg %) erreichte, um dann langsam bis auf 127 mg % zwei Stunden nach Einspritzung des Suprarenins zurückzugehen.

Es hatte damit das für sich unwirksame Uzaron eine bezügl. Blutzuckersteigerung an sich fast unwirksame Suprareninmenge eindeutig und stark über die Schwelle gehoben, was auch hier nur mit einer Sensibilisierung der adrenalinempfindlichen sympathischen Splanchnikusendigungen, die die Zuckermobilisierung beherrschen, zu erklären ist.

Zusammenfassung zu Abschnitt II 1.

Die in Abschnitt II 1a bis c beschriebenen Untersuchungen über die Beziehungen der Uzarawirkung zum Sympathikus haben somit sowohl am isolierten Froschauge als auch am Katzenauge in situ und im Adrenalin-Blutzuckerversuch am Kaninchen eine Sensibilisierung der Sympathikusendigungen für Adrenalin ergeben.

Diese Befunde sind als wertvolle Bestätigung der von *O. Geßner*[1]) und *Schwalm*[2]) an isolierten glattmuskeligen Warm- und Kaltblüterorganen festgestellten Uzara-Sensibilisierung für Adrenalin, d. h. also Empfindlichkeitssteigerung der sympathischen Nervenendigungen durch Uzara anzusehen.

2. Zur Pharmakologie einzelner Uzara-Stoffe.

Während über die Wirkung von Uzaron, dem Gesamtextrakt der pharmakologisch wirksamen Substanzen der Uzaradroge, sowohl bezüglich der Krampfwirkung als auch bezüglich der Einwirkung auf isolierte Organe bereits

---

[1]) Geßner, a. a. O.
[2]) Schwalm, a. a. O.

eine Reihe von Arbeiten vorliegen (*Gürber*[1]), *Frey*[2]), *Hirz*[3]), *Theys*[4]), *Sommer*[5]), *Schwalm*[6]), sind die einzelnen Bestandteile der Uzaradroge zum ersten Mal eingehender von *O. Geßner*[7]), allerdings bisher hauptsächlich nur an isolierten glattmuskeligen Organen und am Herzen geprüft worden. Besonders der Umstand, daß die Chemie der Uzarabestandteile in allerjüngster Zeit durch die Untersuchungen von *Windaus* und *Haack*[8]) zu neuen wertvollen Ergebnissen geführt worden ist, veranlaßte mich, einige der uns von den eben genannten Forschern freundlichst überlassenen Substanzen im Vergleich zu den von *Gürber* und *Henning*[9]) einerseits und von *Wolff*[10]) und *Grobel*[11]) andererseits stammenden Präparaten pharmakologisch zu untersuchen.

a) Die pharmakologische Wirkung von Uzarabestandteilen bei parenteraler Zufuhr am Frosch.

Nachdem *Theys*[12]) in seinen Untersuchungen über die Wirkung von Uzaron auf das Zentralnervensystem des Frosches eine krampfmachende Wirkung gefunden hatte, wurde die Frage von Interesse, zu untersuchen, an welche Bestandteile der Gesamtdroge diese Wirkung gebunden sei. Dies veranlaßte *Theys* schon damals zu einigen orientierenden Versuchen mit dem Glykosid Uzarin (*Gürber* und *Henning*[9])), die er an Landfröschen ausführte. In diesen Versuchen hatte er wohl Lähmung, aber keine vorhergehende Erregung

[1]) Gürber, a. a. O.
[2]) Frey, a. a. O.
[3]) Hirz, a. a. O.
[4]) Theys, a. a. O.
[5]) Sommer a. a. O.
[6]) Schwalm, a. a. O.
[7]) Geßner, a. a. O.
[8]) Windaus u. Haack, a. a. O.
[9]) Gürber u. Hennig, a. a. O.
[10]) Wolff, a. a. O.
[11]) Grobel, a. a. O.
[12]) Theys, a. a, O.

und Krämpfe gesehen und war auf Grund seiner Beobachtungen zu dem Schluß gekommen, daß die krampfmachenden Eigenschaften nicht an das Glykosid Uzarin gebunden, sondern in der Mutterlauge enthalten sein müßten. Versuche mit den Mutterlaugen der Glykosidgewinnung, bei denen starke Krämpfe auftraten, hatten ihm diese Annahme bestätigt.

Inzwischen sind aus der Gesamtdroge weitere Substanzen rein dargestellt. Außer einem zweiten Glykosid, dem Uzaren, wurde aus dem Uzarin durch Hydrolyse unter Abspaltung von Traubenzucker und Propylalkohol das schön kristallisierende Uzaridin von *Gürber* und *Hennig* rein dargestellt. Aus diesem entsteht durch Wasserabspaltung das Anhydro-Uzaridin. Ferner gelang es *Grobel* durch Hydrolyse des Uzarens das Aglykon Uzarenin darzustellen. In jüngster Zeit haben *Windaus* und *Haack* durch weitere Reinigung und mehrfaches Umkristallisieren des Rohuzarins aus bestimmten organischen Lösungsmitteln ein Uzarin dargestellt, das sich vor dem Uzarin von *Hennig* und *Wolff* nicht nur durch bessere Kristallisation, sondern auch durch einen ganz bedeutend höheren Schmelzpunkt auszeichnet. Auch aus dem Uzaren von *Hennig* und *Grobel* konnten *Windaus* und *Haack* durch weitere Reinigung neue Glykosidfraktionen isolieren, doch sind diese Versuche noch nicht abgeschlossen. Das Uzaridin konnten die genannten Forscher allerdings nicht wie *Hennig* in schönen Kristallen, sondern bisher nur amorph erhalten, dagegen fanden sie durch weitere Hydrolyse eine sehr gut kristallisierende Substanz: das Trianhydro-Uzaridin. Mit diesen verschiedenen Glykosiden bzw. ihren Spaltprodukten setzte ich die Untersuchungen von *Theys* fort.

Verwendet wurden dabei Land- und Wasserfrösche, die gleiche Reaktion zeigten. Die Pharmaka wurden, soweit sie genügend wasserlöslich waren (Uzaron, Uzaren), in Ringer gelöst, parenteral zugeführt. Die wasserunlös-

lichen Uzarabestandteile (Uzaridin, Anhydro-Uzaridin, Trianhydro-Uzaridin) wurden, in Ringer suspendiert, in den Lymphsack der Versuchstiere eingespritzt. Uzarin, das sich in Wasser bequem nur bis 1 : 500 lösen ließ, führte ich teils in echter Lösung, teils in Suspension zu.

aa) Versuche mit Uzaridin.

Zunächst schien es angebracht, die von *O. Geßner*[1]) bereits ermittelte Krampfwirkung des Uzaridins am Frosch weiter zu verfolgen.

Versuch 7.

21. 1. 30. Rana esculenta. weibl., 62 gr.

9 h 32 5 mg Uzaridin in 1 ccm Ringer in den Bauchlymphsack.
9 „ 40 Der Frosch führt mehrere Sprünge gegen die Glasglocke aus. Die Pupillen sind etwas erweitert. Krampfatmen.
9 „ 45 Reflexe gesteigert. Bei Beklopfen des Tellers lebhaftes Umherspringen.
10 „ 40 „Katzenbuckelstellung". Frosch macht keine Fluchtversuche mehr. Rückenlage wird ertragen.
11 „ 06 Nach Betasten und Streichen des Rückgrats Auftreten tonischer Muskelkrämpfe. Fibrilläre Zuckungen, gespreizte Zehen. Bei jeder Berührung typischer Strychnin-Tetanus.
12 „ 10 Ruhig gespreizte Stellung. Nach Reizung, besonders wenn Frosch in Rückenlage gebracht wird, treten klonisch-tonische Krämpfe von kurzer Dauer auf.
13 „ 00 status idem. Typische Abduktion der Extremitäten bei stark gespreizten Zehen („Pikrotoxinstellung").
16 „ 00 Der Frosch liegt schlaff da und reagiert nicht mehr auf Reize. Herzschlag verlangsamt.
18 „ 00 Dasselbe Bild. 20 Herzschläge pro Min.

22. 1. 30.

8 „ 20 Auf Berührung treten wieder leichte und kurzanhaltende klonisch-tonische Krämpfe auf. 16 Herzschläge.
17 „ 00 Bei Reizung leichte fibrilläre Zuckungen.
23. 1. 30 Im Ganzen unverändert.
24. 1. 30 Herzschlag sehr langsam.
26. 1. 30 Exitus. Herstillstand in Systole. Injektionsflüssigkeit resorbiert.

[1]) O. Geßner, a. a. O.

Versuch 8.

12. 1. 30. Rana temporaria, männlich, 29,5 gr.

9 h 10 10 mg Uzaridin (*Hennig* kristall.), aufgeschwemmt in 1 ccm Ringer, in den Bauchlymphsack.
9 „ 18 Unruhe, starkes Umherspringen.
9 „ 29 Das Tier sitzt in Katzenbuckelstellung ruhig da.
9 „ 42 Starke Reflexerregbarkeitssteigerung.
9 „ 55 status idem. Spreizen der Zehen (gespannte Schwimmhäute).
9 „ 59 Bei Berührung heftige klonische Krämpfe, „Pikrotoxinstellung", anschließend Uebergang in tonische Krämpfe mit typischen Tetanus.
10 „ 05 Durchschneidnng des Gehirns in der Vordertrommelfellinie (Ausschaltung von Groß- und Mittelhirn).
10 „ 25 Krämpfe halten unvermindert an.
11 „ 00 Durchschneidung des Zentralnervensystems 2 mm unterhalb der hinteren Trommelfellinie und Zerstörung der medulla oblongata.
11 „ 10 Bisher keine klonische Krämpfe mehr; die tonischen Krämpfe mit Tetanus treten nach Berührung unvermindert heftig auf.
16 „ 00 Immer noch heftige Reflexkrämpfe, sowie fibrilläre Zuckungen; klonische Krämpfe nicht mehr aufgetreten.
13. 1. 30. Noch tonische Krämpfe; Herzschlag noch sichtbar.
14. 1. 30. Reflexkrämpfe schwächer als am 13. 1., Herzschlag noch sichtbar. Direkte und indirekte Muskelerregbarkeit erhalten.
15. 1. 30. Gegen Morgen das Tier tot vorgefunden. Sektion: Herzstillstand in Mittelstellung.

Versuch 9.

Rana esculenta, männlich, 58,0 gr.

23. 1. 30 Dem Frosch wurde in Aethernakose das Schädeldach trepaniert und die medulla oblongata freigelegt. Darauf wurde der Frosch einige Stunden zur Erholung in den Eisschrank gebracht.
17 „ 05 Mittels Rekordspritze werden einige Tropfen einer konzentrierten Uzaridin-Ringer-Aufschwemmung auf die bloßgelegte medulla oblongata geträufelt.
17 „ 25 Die Atmung ist beschleunigt. Pupillen sind erweitert
17 „ 36 Frosch macht mehrere Srünge gegen die Glasglocke.
18 „ 45 Sitzt ohne jegliche Krampferscheinungen ruhig da. Nachdem der Frosch bis zum andern Morgen wieder in den Eisschrank gebracht worden war, bekommt er am:

24. 1. 30.

9 h 30 wieder einige Tropfen der konzentrierten Uzaridin-Ringer-Suspension aufgeträufelt. Bald darauf klonische Krämpfe und eigenartige Wackelbewegungen. Beim Versuch zu springen, pikrotoxinartige Spannung der Hinterbeine mit Spreizen der Zehen.

9 „ 40 Bei Berührung dieselben Krämpfe. Darauf Katzenbuckelstellung mit Seitwärtsspreizen der Extremitäten.

10 „ 40 status idem. Besonders bei Bringen in Rückenlage „Pikrotoxinkrämpfe".

11 „ 18 Der Frosch legt sich auf den Rücken und bekommt starke klonische Krämpfe. Die Zehen der Unterextremitäten sind nach seitwärts gespreizt. Die Vorderextremitäten legen sich über das weit geöffnete Maul. In normale Bauchlage gebracht, nimmt er nach anfänglichen Krämpfen wieder „Katzenbuckelstellung" an.

14 „ 00 Der Frosch liegt unbeweglich da. Herzschläge 19. p. Min.

15 „ 00 Großhirn und medulla oblongata zerstört. Krämpfe verschwinden sofort. Bis zum andern Tage in den Eisschrank.

25. 1. 30.

9 h 03 5 mg Uzaridin, in ½ ccm. Ringer, in den Lymphsack.

9 „ 05 „Katzenbuckelstellung". Zusammengezogene Unter-, über die Brust krampfartig gefaltete Oberextremitäten. (Letztere sind nicht aus dieser Stellung zu bringen, während die unteren schlaff sind).

10 „ 15 Beginnende Reflexerregbarkeitssteigerung.

11 „ 00 status idem.

12 „ 30 Stark gesteigerte Reflexerregbarkeit (Bei Beklopfen des Tellers, Berührung etc.). Zwanzig Herzschläge.

12 „ 40 Bei Bringen in Rückenlage äußerst heftiger typischer „Strychnin-Tetanus", bei jedem Reiz erneut auftretend. Fibrilläre Zuckungen. Dann folgt vollkommne Erschlaffung.

27. 1. 30.

8 h 30 Bei Berührung oder Bringen in Rückenlage tonische Krämpfe, darauf Tetanus.

13 „ 00 Dasselbe Bild.

29 1. 30. Bei kräftiger Berührung (Abwaschen) Tetanus.

30. 1. 30. Der Frosch liegt vollkommen gelähmt da. Durch Reizung sind keine Krämpfe mehr auszulösen,

1. 2. 30. Exitus. Bei Sektion Herzstillstand in Systole.

Aus den Versuchen mit Uzaridin geht hervor, daß das Uzaridin ein ausgesprochenes Krampfgift ist. Es verursacht sowohl am Wasser- wie am Landfrosch nach einem

mehr oder weniger lange dauernden Prodromalstadium, für das besonders eine katzenbuckelähnliche Stellung der nach anfänglicher Erregung wieder ruhig werdenden Tiere charakteristisch ist, heftige klonisch-tonische Krämpfe. Im Anfang herrschen klonische Krämpfe mit typischer „Pikrotoxinstellung" vor, die sowohl spontan beginnen, als sich auch im geeigneten Augenblick durch Berühren der Tiere auslösen lassen. Dann folgen mehr und mehr vorherrschend typische tonische Reflexkrämpfe wie nach Strychnin, mit Tetanus. Da die Krämpfe durch Zerstörung von Groß- und Mittelhirn nicht beeinflußt werden, und da ferner die Zerstörung der medulla oblongata nur die klonischen Krämpfe zum Verschwinden bringt, während die tonischen Reflexkrämpfe und die fibrillären Zuckungen trotzdem bestehen bleiben, kann geschlossen werden, daß das Uzaridin sowohl auf das Krampfzentrum der medulla oblongata einwirkt und von hier aus klonische Krämpfe erzeugt als auch ähnlich wie Strychnin vom Rückenmark aus tonische Reflexkrämpfe bedingt. Wie *O. Geßner*[1]) fand auch ich systolischen Herzstillstand. Aus den mir von Herrn Dr. Geßner überlassenen Protokollen über Versuche, in denen Uzaridin, zu 1% in 50%igem Alkohol gelöst, Landfröschen injiziert worden war, konnte ich entnehmen, daß die krampfmachende Schwellendosis von Uzaridin für 30 gr. schwere Landfrösche 1 mg. betrug.

bb) Versuche mit Anhydro-Uzaridin und Trianhydro-Uzaridin.

Um zu erfahren, ob die krampfmachende Wirkung des Uzaridins auch den weiteren Spaltprodukten Anhydro- und Trianhydro-Uzaridin zukommen würde, spritzte ich diese beiden wasserunlöslichen Stoffe, in Ringer suspendiert, bei Land- und Wasserfröschen in den Bauchlymphsack.

Versuch 10.

Rana temporaria, männl., 19 gr.

17 h 25 10 mg. Anhydro-Uzaridin, in ½ ccm. Ringer, in den Bauchlymphsack injiziert.

[1]) Geßner, a. a. O.

17 h 30 Der Frosch springt lebhaft unter der Glasglocke umher.
17 „ 50 Das Tier sitzt ruhig da.
18 „ 00 Frosch macht keinen Fluchtversuch mehr. Rückenlage wird ertragen.
19 „ 00 status idem.
19 „ 28 Bei Berühren Auftreten leichter klonischer Krämpfe.
19 „ 30 Durchtrennung und Zerstörung von medulla oblongata.
20 „ 25 Keine Krämpfe mehr (weder spontan noch auf Reiz).
20 „ 30 Direkte und indirekte Muskelerregbarkeit erhalten.
22 „ 00 Bei Sektion Herzstillstand in Systole.

Versuch 11.

14. 3. 30. Rana temporaria, weibl. 16,0 gr.

10 h 35 10 mg. Trianhydro-Uzaridin, in $^1/_2$ ccm. Ringer, in den Bauchlymphsack.
16 „ 55 Auftreten von Krämpfen klonischer Art. Der Frosch spreizt die Hinterextremitäten nach seitwärts, während die vorderen gekreuzt gehalten werden.
16 „ 57 Erschlaffung in Sitz- Liegestellung.
18 „ 00 Das Tier ist vollkommen gelähmt. Herzschlag regelmäßig.
15. 3. 30. Gegen Morgen systolischer Herzstillstand. Injektionsflüssigkeit resorbiert. Direkte und indirekte Muskelerregbarkeit erhalten.

Aus diesen beiden Versuchen geht hervor, daß die beiden Stoffe Anhydro-Uzaridin und Trianhydro-Uzaridin eine verhältnismäßig schwache Krampfwirkung besitzen. Die Krämpfe sind rein klonischer Art, der Angriffspunkt liegt in der medulla oblongata, mit deren Zerstörung sie erlöschen.

cc) Versuche mit Uzarin.

Versuch 12.

Rana esculenta, männl. 31 gr.

29. 3. 30.

9 h 30 5 mg. Uzarin pur. *Windaus-Haack*, in $^1/_2$ ccm. Ringer, in den Bauchlymphsack injiziert.
9 „ 40 Der Frosch springt lebhaft in der Glasglocke umher.
10 „ 00 Frosch reagiert stark auf Reize. Dabei sind die Bewegungen plump und steif.
10 „ 10 Spreizen der Zehen. Dabei sitzt der Frosch, ohne jegliche Bewegungen auszuführen, da.
11 „ 30 status idem.

12 h 30 Leichte klonische Krämpfe. Der Frosch kann sich aber noch von selbst in Bauchlage zurückbringen.
14 „ 30 Bei Bringen in Rückenlage noch klonische Krämpfe und fibrilläre Zuckungen, besonders der Unterextremitäten
30. 3. 30. Immmer noch auf Reiz leichte Krämpfe.
31. 3. 30. Das Tier hat sich größtenteils erholt.

Versuch 13.

21. 1. 30 Rana temporaria, männl., 18 gr.

10 h 4' 5 mg. Uzarin pur. *Windaus-Haack*, in ½ ccm. Ringer, in den Bauchlymphsack injiziert.
11 „ 06 Der Frosch sitzt nach anfänglichem Umherspringen ruhig da.
11 „ 10 Kein Fluchtversuch mehr. Rückenlage wird ertragen. Dabei macht der Frosch mit gespreizten Zehen eigenartige, unkoordinierte Abwehrbewegungen.
11 „ 25 Frosch sitzt mit nach vorn übergesenktem Oberkörper da. Bei der Berührung sucht er vom Fleck zu kommen, indem er fortgesetzt krampfartige klonische Bewegungen mit den Unterextremitäten ausführt.
12 „ 00 Dasselbe Bild. Reflexe gesteigert Herzschlag regelmäßig.
12 „ 15 Bei jeder Berührung Auftreten typisch klonischer Krämpfe mit „Pikrotoxinstellung", fibrilläre Zuckungen.
12 „ 45 Durchtrennung des Gehirns in der vorderen Trommelfellinie.
12 „ 55 Krämpfe wie vor der Durchschneidung.
13 „ 00 Durchtrennung unterhalb der hinteren Trommelfellinie. (Ausschaltung der medulla oblongata).
13 „ 10 Keine spontanen Krämpfe mehr.
13 „ 15 Reflexe normal, auch auf Reiz keine Krämpfe mehr, fibrilläre Zuckungen noch vorhanden.
15 „ 00 status idem.
Gegen 19 h 00 Herzstillstand in Systole.
Am anderen Morgen keine direkte und indirekte Muskelerregbarkeit mehr vorhanden.

Aus den Versuchsprotokollen von Versuch 12 und 13 geht hervor, daß auch dem Uzarin eine — im Vergleich zum Uzaridin allerdings ungleich schwächere — Krampfwirkung zukommt. Die Uzarinkrampfwirkung ist aber von der des Uzaridins nicht nur quantitativ, sondern auch qualitativ verschieden: Uzarin bewirkt ausschließlich klonische Krämpfe, die nach Ausschluß von Groß- und Mittelhirn weiterbestehen, aber nach Ausschaltung der medulla oblongata verschwinden. Der Angriffspunkt der Uzarin-Krampfwirkung dürfte demnach aus-

schließlich in der medulla oblongata zu suchen sein. Hierbei muß die Frage offen bleiben, ob die Krampfwirkung dem Uzarin selbst zuzuschreiben ist, oder ob etwa im Organismus des Frosches durch Spaltung aus dem Uzarin Uzaridin gebildet wird. Der Ursprung der fibrillären Zuckungen ist auch nach Uzarin im Rückenmark zu suchen.

dd) Versuche mit Uzaren,

die im folgenden kurz wiedergegeben sind, sollten Aufschluß über eine etwaige Krampfwirkung des zweiten, im Uzaron immerhin in reichlicher Menge enthaltenen Glykosides ergeben.

Versuch 14.

Rana temporaria, männl., 38 gr.

0,1 ccm. Uzaren 2% in Ringer (= 2 mg.) in den Bauchlymphsack. Keine Vergiftungserscheinungen.

Versuch 15.

Rana temporaria, männl., 41 gr.

0,2 ccm. Uzaren 2% in Ringer (= 4 mg.) in den Bauchlymphsack. Mehrmaliges Erbrechen. Erträgt länger als 24 Stunden, weniger als 36 Stunden Rückenlage. Vollkommene Erholung.

Versuch 16.

Rana temporaria, weibl., 42 gr.

0, 25 ccm. 2% Uzaren (= 5 mg.) in den Bauchlymphsack. Wie in Versuch 15. Vollkommene Erholung.

Versuch 17.

Rana temporaria, weibl., 39 gr.

0,3 ccm. 2% Uzaren (= 6 mg.) in den Bauchlymphsack. Bald einsetzende Lähmung, keine Reflexerregbarkeitssteigerung, keine Krämpfe. Tod tritt zwischen 24 und 36 Stunden ein. Bei Sektion diastolischer Herzstillstand.

Versuch 18.

Rana temporaria, weibl., 40 gr.

0, 4 ccm. 2% Uzaren (= 8 mg.) in den Bauchlymphsack. Bald einsetzende Lähmung (zentral, da direkte und indirekte Muskelerregbarkeit erhalten), keine voraufgehende Reflexerregbarkeitssteigerung, keine Krämpfe. Tod nach mehr als 12 und weniger als 24 Stunden. Sektion: Typischer systolischer Herzstillstand.

Aus der Zusammenstellung der 5 Versuche mit Uzaren geht hervor, daß dieses Glykosid, oder besser gesagt, dieser Glykosidkomplex der Uzaradroge keine zentral erregende Wirkung ausübt. Uzaren führt schon in subletalen Dosen zu einer zentral bedingten, schlaffen Lähmung[1]).

Zusammenfassung zu Abschnitt II, 2a.

Die Ergebnisse der Untersuchungen von *Theys*[2]), *Geßner*[3]) und meiner eigenen Versuche gestatten den Schluß, daß die krampferzeugende Wirkung von Uzara an Fröschen nicht nur an noch unbekannte Bestandteile der glykosidfreien Uzara-Mutterlauge geknüpft ist, sondern daß auch einzelnen Glykosiden bzw. deren Spaltprodukten krampferregende Wirkung zukommt, und zwar ergibt sich folgendes Bild:

1) Uzarin (cristall. pur. *Windaus* und *Haack*) erzeugt klonische Krämpfe von der medulla oblongata aus.

2) Uzaridin (cristall. *Hennig*) ist trotz seiner Schwerlöslichkeit ein heftiges Krampfgift und erzeugt klonisch-tonische Krämpfe; seine Angriffspunkte liegen in der medulla oblongata (klonische Krämpfe), und in der medulla spinalis (tonische Reflexkrämpfe).

3. Anhydro-Uzaridin und Trianhydro-Uzaridin besitzen nur sehr geringe Krampfwirkung.

4. Uzaren und sein wasserunlösliches Aglykon Uzarenin besitzen keine Krampfwirkung, Uzaren wirkt schon in subletalen Dosen zentrallähmend.

b) Einwirkung verschiedener Uzara-Bestandteile auf die isolierten Froschblutgefäße.

Ueber die Einwirknng von Uzaron auf die Froschblutgefäße unterrichten uns die eingehenden Untersuchungen von *E. Schwalm*[4]). Aus diesen Untersuchungen geht neben anderen wichtigen Ergebnissen folgendes hervor:

[1]) Geßner sah in neueren Versuchen auch nach Uzaren (Uzaren-b) am Frosch schwache klonische Krämpfe auftreten.
[2]) Theys, a. a. O.
[3]) Geßner, a. a. O.
[4]) Schwalm, a. a. O.

1. Uzaron beeinflußt die Hinterbeingefäße des Frosches (*Läwen-Trendelenburg*'sches Präparat) [1]) in Konzentrationen von 10^{-7} bis 10^{-3} nicht meßbar, während es zu 10^{-2} diese Gefäße erweitert, eine Wirkung, die als Lähmung der Gefäßmuskulatur durch diese Uzarakonzentration angesehen wird.

2. Uzaron verengert schon in schwachen Konzentrationen, 10^{-7} bis 10^{-3}, die Portal- und Splanchnikusgefäße des Frosches. (*Fröhlich*'sches Präparat).

3. Uzaron erweitert die Nierengefäße des Frosches, und zwar die Glomerulusgefäße stärker als die Tubulusgefäße.

Es war nun zu untersuchen, welchen Einfluß die einzelnen Anteile der Uzaradroge auf die isolierten Froschblutgefäße ausüben würden. Geprüft wurden außer Uzaron die Glykoside Uzarin und Uzaren, sowie die glykosidfreie Mutterlauge der Uzaron-Tanninfällung. Mit diesen Pharmaka wurden durchströmt:

1. die isolierten Extremitätengefäße des Frosches,
2. die isolierten Portal- und Splanchnikusgefäße.

Versuchsanordnung.

Verwandt wurden zu den Versuchen Land- und Wasserfrösche, bei denen ich keinen Unterschied in der Reaktion fand. Nach Enthaupten der Frösche wurde das Rückenmark zerstört und zur sicheren und vollkommenen Ausschaltung der zentralen Innervation 10%ige Kokainlösung in den Wirbelkanal gegeben.

Durchströmt wurden:

1. nach *Läwen-Trendelenburg* die Unterextremitätengefäße. Die Einflußkanüle wurde dabei in die Aorta abdominalis kurz vor der Bifurkation eingeführt, der Ausfluß erfolgte, da Blase und Mastdarm sowie die Vv. renales unterbunden waren, nur durch die Vena abdominalis.

---

[1]) Läwen-Trendelenburg, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., Bd. 51, S. 415.

2. Nach *A. Fröhlich*[1]) die Portal- und Splanchnikusgefäße. Unterbindung folgender Gefäße:

a) der beiden Aorten dicht am truncus arteriosus,

b) der rechten Aorta thoracalis kurz vor ihrer Vereinigungsstelle mit der linken Aorta thoracalis,

c) der Aorta abdominalis unterhalb der Nierengefäße,

d) der Vena abdominalis,

e) der Venae renales, und endlich

f) der linken Aorta thoracalis etwa 1—1,5 cm herzwärts von der Vereinigung mit der rechten Aorta thoracalis.

Die Einlaufkanüle führte ich peripherwärts von der zuletzt genannten Unterbindung in die linke Aorta ein. Von hier aus trat die Durchströmungsflüssigkeit durch die mesenterialen Gefäße in das Portal- und Splanchnikusgebiet ein und floß aus dem angeschnittenen sinus venosus des Herzens heraus. Um die Brauchbarkeit des Präparates zu prüfen, schnitt ich den sinus venosus erst dann an, wenn die einströmende Flüssigkeit den Vorhof stark blähte, ohne an irgend einer anderen Stelle auszutreten. In ähnlicher Weise wurde das *Läwen-Trendelenburg*'sche Präparat durch vorübergehende Unterbindung der Vena abdominalis auf Dichtigkeit geprüft. Im ganzen durchströmte ich 17 Präparate nach *Läwen-Trendelenburg* und 11 nach *Fröhlich* an insgesamt 20 Fröschen. In 7 Fällen wurden an ein und demselben Frosch hintereinander erst die Extremitätengefäße und dann die Portal- und Splanchnikusgefäße, oder auch umgekehrt, durchströmt. Dieses Verfahren erschien mir besonders geeignet, um unter Ausschaltung der verschiedenen Reaktionsweise der Gefäße verschiedener Tiere die Wirkungsweise der zu prüfenden Pharmaka auf die verschiedenen Gefäßgebiete zu untersuchen.

Zur Durchströmung diente mir der von Prof. *Gürber* angegebene, von *K. Wirth, O. Geßner* und *E Schwalm* ausführlicher beschriebene Apparat, der, aus zwei durch

[1]) Fröhlich, Zentralblatt f. Physiologie 1913, Bd. 27, S. 205.

einen Vierwegehahn starr miteinander verbundenen Mariotte'schen Flaschen bestehend, ein bequemes und sicheres Arbeiten gewährleistet. Näheres über die Vorzüge dieses Apparates siehe bei den genannten Autoren [1]). Hier sei nur nochmals hervorgehoben, daß der Druck stets konstant blieb (15 cm Wasserhöhe), daß Erschütterung des Präparates und Verschiebung der Einlaufkanülen hierbei sicher vermieden werden konnten, daß die Durchströmungsflüssigkeiten, die leicht und ohne Unterbrechung der Durchströmung ausgewechselt werden konnten, das Pharmakon stets in der gewünschten Endkonzentration zuzuführen gestatteten. Als Durchströmungsflüßigkeit diente Tyrode von folgender Zusammensetzung:

I) Na Cl 6,20; KCl, $CaCl_2$ aa 0,15; $MgCl_2$ 0,02; Aq. dest. 800.

II) NaH_2PO_4 0,01; $NaHCO_3$ 0,3; Aq. dest. 200.

Kurz vor Gebrauch 8 Teile von Lösung I mit 2 Teilen von Lösung II gemischt.

Die mit Tyrode hergestellten Pharmakonlösungen hatten dasselbe p_H, wie die Tyrodelösung selbst und wurden jeweils kurz vor der Durchströmung angesetzt. Gemessen wurde nur die Ausflußmenge der von den Zehen des mäßig schräg liegenden Frosches infolge sachgemäßer Lagerung auf Filtrierpapier restlos gleichmäßig abtropfenden Durchströmungsflüssigkeit, und zwar nicht in Tropfen, sondern in ccm für je 2 Minuten. Die anfängliche Ausflußmenge setzte ich für jeden Versuch = 100 und bezog die bei der Durchströmung weiterhin gefundenen Ausflußvolumina auf diesen Wert.

aa) Versuche mit Uzarin.

Zunächst prüfte ich die Einwirkung von Uzarin *(Hennig)* auf die Hinterbeingefäße des Frosches.

Tabelle 5 (Versuch 19). (s. Seite 32).

Aus diesem und 7 gleichartig verlaufenen Versuchen ergibt sich, daß das Uzarin von der Konzentration 1 : 25 000

[1]) Geßner, Schwalm, a. a. O., Wirth, Inaug. Diss. Marburg 1926.

Tabelle 5 (Versuch 19).
Rana tempor., weibl., 50 gr.
(Uzarin *Hennig*).
Läwen-Trendelenburg'sches Präparat.

Pharmaka:	Durchfluß in ccm. p. 2 Min.	Werte in %
1) Tyrode	1,6	100
	1,6	100
	1,6	100
	1,6	100
2) Uzarin 1 : 100000	1,6	100
	1,6	100
	1,6	100
	1,6	100
3) Tyrode	1,6	100
	1,6	100
	1,6	100
	1,6	100
4) Uzarin 1 : 50000	1,6	100
	1,6	100
	1,6	100
	1,5	94
	1,5	94
5) Tyrode	1,5	94
	1,5	94
	1,5	94
	1,5	94
6) Uzarin 1 : 25000	1,5	94
	1,5	94
	1,4	89
	1,3	83
	1,2	77
7) Tyrode	1,2	77
	1,2	77
	1,2	77
	1,2	77
	1,2	77

(in anderen Fällen 1 : 30000) ab zu einer mit dem Steigen der Konzentration zunehmenden, schlecht reversiblen Gefäßverengerung führt.

Um zu erfahren, ob die Splanchnikusgefäße; die, wie sich zeigte, ebenfalls durch Uzarin verengert werden, dieselbe Uzarinempfindlichkeit besitzen, wie die Extremitätengefäße, durchströmte ich in mehreren Versuchen jeweils an einem und demselben Frosch zuerst die Extremitäten nach *Läwen-Trendelenburg* und dann die Portal- und Splanchnikusgefäße nach *A. Fröhlich.*

Tabelle 6 (Versuch 20). (s. Seite 34).

Aus dem Versuch 20 geht hervor, daß das Uzarin an den Splanchnikusgefäßen wirksamer ist als an den Extremitätengefäßen, ein Befund, der für die Digitalisglykoside allgemein Geltung zu haben scheint, da nach *R. Gottlieb*[1]) die Splanchnikusgefäße auf Digitalisglykoside stärker reagieren als die der Extremitäten bzw. der peripheren Gefäße überhaupt. Um diese Frage für das gleiche Objekt (Ran. temp.) nochmals zu entscheiden, durchströmte ich mehrere Frösche und zwar sowohl die Extremitäten- wie auch die Splanchnikusgefäße mit Strophanthin. Hierbei ergaben sich als eben gefäßverengernd wirkende Schwellenkonzentrationen von Strophanthin (g-Strophanthin-Güstrow):

a) für die Extremitätengefäße 1 : 100000,

b) für die Splanchnikusgefäße 1 : 1000000.

Es erwies sich somit bei der für das Uzarin gebrauchten Versuchsanordnung auch das Strophanthin an den Splanchnikusgefäßen wirksamer als an den Extremitätengefäßen. Im übrigen wird über diesen Punkt weiter unten noch zu reden sein.

bb) Versuche mit Uzaren.

Mit Uzaren (*Hennig, Grobel, Windaus* und *Haack*[2]) führte ich im ganzen 11 Durchströmungen durch.

Tabelle 7 (Versuch 21). s. Seite 35)

Aus dem Versuch ergibt sich, daß auch das Uzaren die Hinterbeingefäße des Frosches zu verengern vermag, und

[1]) Meyer-Gottlieb, Exp. Pharmakol., 7. Aufl.. 1925, S. 368.

[2]) Hennig, Grobel, Windaus u. Haack, sämtl. a. a. O.

Tabelle 6 (Versuch 20).
Rana temp., weibl., 62 gr.
Kombinierte Durchströmung (mit Uzarin pur. *Windaus-Haack*).

I. Hinterbeingefäße (Läwen-Trendelenburg).			II. Portal- u. Splanchnikusgefäße (A. Fröhlich).		
Pharmaka	Durchfluß in ccm. pro 2 Min.	Werte in %	Pharmaka	Durchfluß in ccm. pro 2 Min.	Werte in %
1. Tyrode	2,7	100	1. Tyrode	2,5	100
	2,7	100		2,5	100
	2,7	100		2,5	100
	2,7	100		2,5	100
2. Uzarin 1 : 100000	2,7	100	2. Uzarin 1 : 100000	2,5	100
	2,7	100		2,5	100
	2,7	100		2,5	100
	2,7	100		2,5	100
3. Tyrode	2,65	98	3. Tyrode	2,55	102
	2,7	100		2,5	100
	2,7	100		2,5	100
	2,7	100		2,5	100
4. Uzarin 1 : 50000	2,7	100	4. Uzarin 1 : 50000	2,5	100
	2,6	96		2,4	96
	2,6	96		2,4	96
	2,6	96		2,3	92
	2,6	96		2,3	92
5. Tyrode	2,6	96	5. Tyrode	2,4	96
	2,6	96		2,4	96
	2,6	96		2,45	98
	2,6	96		2,45	98
6. Uzarin 1 : 30000	2,5	92			
	2,5	92			
	2,4	89			
	2,3	85			
	2,25	83			
7. Tyrode	2,25	83			
	2,3	85			
	2,3	85			
	2,25	83			
	2,2	81			
	2,2	81			
	2,2	81			

Tabelle 7 (Versuch 21).
Rana temp., weibl., 55 gr.
Uzaren *(Hennig)*.
Läwen-Trendelenburg'sches Präparat.

Pharmaka	Durchfluß in ccm. p. 2 Min.	Werte in %
1. Tyrode	2,6	100
	2,6	100
	2,6	100
	2,6	100
2. Uzaren 1 : 50000	2,6	100
	2,6	100
	2,6	100
	2,6	100
3. Tyrode	2,6	100
	2,6	100
	2,6	100
	2,6	100
4. Uzaren 1 : 30000	2,6	100
	2,5	96
	2,5	96
	2,4	93
	2,3	90
	2,2	86
5. Tyrode	2,2	86
	2,2	86
	2,2	86
	2,2	86

zwar zeigte sich bei den verschiedenen Uzarenen kein nennenswerter Unterschied in der Wirksamkeit. Das Uzaren ist aber bezüglich der Gefäßverengerung weniger wirksam als das Uzarin, außerdem ist die Wirkung des Uzarens bedeutend besser reversibel als die des Uzarins, eine Tatsache, die vielleicht in der Schwerlöslichkeit des Uzarins und der Leichtlöslichkeit des Uzarens ihre Erklärung finden kann.

Auch für das Uzaren wurde vergleichend die Wirksamkeit an den Extremitätengefäßen und den Splanchnikusgefäßen desselben Tieres geprüft.

Tabelle 8 (Versuch 22).
Rana temp., weibl., 65 gr.
Kombinierte Durchströmung (Uzaren *Hennig*).

I. Hinterbeingefäße (Läwen-Trendelenburg).			II. Portal- u. Splanchnikusgefäße (A. Fröhlich).		
Pharmaka	Durchfluß in ccm pro 2 Min.	Werte in %	Pharmaka	Durchfluß in ccm. pro 2 Min.	Werte in %
1. Tyrode	1,5	100	1. Tyrode	1,7	100
	1,5	100		1,7	100
	1,5	100		1,7	100
	1,5	100		1,7	100
2. Uzaren 1 : 100000	1,5	100	2. Uzaren 1 : 100000	1,7	100
	1,5	100		1,7	100
	1,5	100		1,7	100
	1,5	100		1,7	100
3. Tyrode	1,5	100	3. Tyrode	1,7	100
	1,5	100		1,7	100
	1,5	100		1,7	100
				1,7	100
4. Uzaren 1 : 50000	1,5	100	4. Uzaren 1 : 50000	1,7	100
	1,5	100		1,6	94
	1,5	100		1,6	94
	1,5	100		1,5	90
5. Tyrode	1,5	100	5. Tyrode	1,5	90
	1,5	100		1,5	90
	1,5	100		1,6	94
	1,5	100		1,6	94
				1,7	100
				1,7	100
6. Uzaren 1 : 30000	1,45	97	6. Uzaren 1 : 30000	1,5	90
	1,4	93		1,4	83
	1,4	93		1,3	78
	1,3	87		1,2	72
	1,3	87			
7. Tyrode	1,3	87	7. Tyrode	1,3	78
	1,3	87		1,3	78
	1,4	93		1,4	83
	1,4	93		1,4	83
	1,4	93		1,5	90
	1,4	93		1,5	90
				1,6	94
				1,6	94
				1,6	94

Tabelle 8 (Versuch 22). (s. Seite 36).

Aus diesem Versuch ergibt sich, daß die gefäßverengernde Schwellenkonzentration von Uzaren für:

a) die Extremitätengefäße = 1:30000,

b) die Splanchnikusgefäße = 1:50000

beträgt, daß somit auch das Uzaren sich an den Splanchnikusgefäßen wirksamer erweist als an den Extremitätengefäßen.

cc) Mutterlauge der Uzaron-Tanninfällung.

Nachdem sich gezeigt hatte, daß die digitalisartig wirkenden Glykoside Uzarin und Uzaren die isolierten Froschblutgefäße zu verengern vermögen, schien es angebracht, auch die Wirkung der Mutterlauge von der Uzaron-Tanninfällung auf ihre Wirksamkeit an den isolierten Froschblutgefäßen zu prüfen.

Tabelle 9 (Versuch 23). s. Seite 38).

Aus dem Versuch 23 ergibt sich, daß die Mutterlauge der Uzaron-Tanninfällung in den Konzentrationen 1:100000 bis 1:1000 keine Veränderung der Gefäßweite bedingt. Berücksichtigt man, daß in der Mutterlauge digitalisartig wirkende Glykoside sicher nicht mehr vorhanden sind (siehe die Untersuchungen von *O. Geßner*[1])), so ergibt sich, daß die unmittelbar (direkt die Gefäßmuskulatur betreffende) gefäßverengernde Wirkung der Uzaradroge an ihre digitalisartigen Glykoside geknüpft ist, was mit den Befunden am Warmblüter - Gefäßstreifen, der durch Uzaron und Uzarin kontrahiert wird, im Einklang steht.

Berücksichtigt man aber fernerhin, daß die untersuchten Glykoside Uzarin und Uzaren erst in relativ hoher Konzentration zur Gefäßverengerung führen, daß aber durch Uzaron, wie *Schwalm*[2]) gezeigt hat, die Splanchnikusgefäße des Frosches schon in Konzentrationen von 10^{-7} bis 10^{-6} merklich verengert werden, während die Extrimitätengefäße

[1]) Geßner, a. a. O.

[2]) Schwalm a. a. O.

Tabelle 9 (Versuch 23).
Rana temp., weibl., 60 gr.
Kombinierte Durchströmung (Mutterlauge der Uzaron-Tanninfällung, *Gadamer*).

I. Hinterbeingefäße (Läwen-Trendelenburg).			II. Portal- u. Splanchnikusgefäße (A. Fröhlich).		
Pharmaka	Durchfluß in ccm pro 2 Min.	Werte in %	Pharmaka	Durchfluß in ccm. pro 2 Min.	Werte in %
1. Tyrode	1,1	100	1. Tyrode	1,1	100
	1,1	„		1,1	„
	1.1	„		1,1	„
	1,1	„		1,1	„
2. Mutterlauge 1 : 100000	1,1	100	2. Mutterlauge 1 : 100000	1,1	100
	1,1	„		1,1	„
	1,1	„		1,1	„
	1,1	„		1,1	„
3. Tyrode	1,1	100	3. Tyrode	1,1	100
	1,1	„		1,1	„
	1,1	„		1,1	„
	1,1	„		1,1	„
4. Mutterlauge 1 : 10000	1,1	100	4. Mutterlauge 1 : 10000	1,05	95
	1,1	„		1,1	100
	1,1	„		1,1	„
	1,1	„		1,1	„
5. Tyrode	1,1	100	5. Tyrode	1,1	100
	1,1	„		1,1	„
	1,1	„		1,1	„
	1,1	„		1,1	„
6. Mutterlauge 1 : 1000	1,1	100	6. Mutterlauge 1 : 1000	1,1	100
	1,1	„		1,1	„
	1,1	„		1,15	105
	1,1	„		1,2	110
7. Tyrode	1,1	100	7. Tyrode	1,2	110
	1,1	„		1,2	„
	1,1	„		1,2	„
	1,1	„		1,2	„
8. Mutterlauge 1 : 500	1.1	100	8. Mutterlauge 1 : 500	1,2	110
	1,0	90		1,2	„
	1,0	90		1,3	120
	1,0	90		1,25	115
9. Tyrode	1,0	90	9. Tyrode	1,25	115
	1.0	90		1,2	110
	1,0	90		1,2	„
	1,0	90		1,2	„

des Frosches selbst durch Uzaron in hohen Konzentrationen (10^{-4} bis 10^{-3}) nicht verengert werden, und bedenkt man schließlich, daß, wie *O. Geßner* [1]) gezeigt hat, Uzarin die isolierten Froschblutgefäße für Suprarenin sensibilisiert, so wird man zu der folgenden Annahme gedrängt, die allerdings noch der exakten experimentellen Bestätigung harrt:

1. Die Splanchnikusgefäße des Frosches werden durch Uzara nicht nur deswegen schon in geringen Konzentrationen verengert, weil diese Gefäße auf die Glykoside Uzarin und Uzaren leichter ansprechen, als die Extremitätengefäße, sondern weil die Splanchnikusgefäße noch unter dem Einfluß der bei dem *Fröhlich*'schen Präparat erhaltenen sympathischen Praevertebralganglien stehen und vielleicht auch der Einwirkung des aus den mitdurchströmten Nebennieren stammenden Adrenalins ausgesetzt sind. Dies muß sich mit Rücksicht auf die sicher vorhandene Sensibilisierung der sympathischen Nervenendigungen im Splanchnikusgebiet durch Uzarin und Uzaren zu einer Steigerung des Sympathikustonus und damit schon bei geringer Konzentration von Uzaron zu einer Gefäßverengerung auswirken.

2) Das Ausbleiben der gefäßverengernden Uzarin- und Uzarenwirkung bei Anwendung hoher Uzaron-Konzentrationen an den Extremitätengefäßen des Frosches müßte dann mit der Annahme erklärt werden, daß die hohen Uzaronkonzentrationen irgend welche lähmenden Stoffe enthalten, die das Zustandekommen der Gefäßverengerung verhindern.

Hier werden weitere Untersuchungen einzusetzen haben, um die Klärung dieser strittigen Fragen herbeizuführen.

Zusammenfassung zu Abschnitt II, 2b.

a) Die Uzara-Glykoside Uzarin und Uzaren verengern, zunehmend mit steigender Konzentration, die iso-

[1]) Geßner, a. a. O.

lierten Froschblutgefäße; die Splanchnikus- und Portalgefäße (*Fröhlich*'sches Präparat) werden schon durch geringere Konzentrationen beider Glykoside verengert als die Extremitätengefäße (*Läwen-Trendelenburg*). Uzarin ist gefäßwirksamer als Uzaren; die Uzarinwirkung ist schlechter reversibel als die Uzarenwirkung.

b) Die von herzwirksamen Glykosiden freie Mutterlauge der Uzaron-Tanninfällung beeinflußt selbst in hohen Konzentrationen (1:1000) weder die Splanchnikus- noch die Extremitätengefäße des Frosches.

III. Zusammenfassung aller Versuchsergebnisse.

1. Ueber die mittelbaren Beziehungen von Uzara zum Sympathikus konnten folgende neue Befunde ermittelt werden:

a) Uzara (Uzaron, Uzarin) sensibilisiert die adrenalinempfindlichen, Mydriasis bewirkenden sympathischen Nervenendigungen im isolierten Froschauge, was sich dadurch zu erkennen gibt, daß durch Uzaron bzw. Uzarin, die für sich keine pupillenerweiternde, eher verengernde Wirkung haben, eine nicht oder nur schwach wirksame Suprareninkonzentration erheblich über die Schwelle gehoben und so die Suprarenin-Mydriasis gesteigert wird.

b) Am Katzenauge in situ, bewirkt Uzaron, örtlich in Anwendung gebracht, daß Suprarenin, welches für sich allein unwirksam ist, auch bei örtlicher Anwendung von der Konjunktiva aus eine deutliche Pupillenerweiterung hervorruft, während Uzaron allein keine Pupillenveränderung bedingt.

c) Uzaron, das für sich den Blutzucker von Hungerkaninchen nicht steigert, vermag die hyperglykämische Wirkung von intravenös in noch nicht wirksamen Konzentrationen zugeführtem Suprarenin erheblich über die Schwelle zu heben.

2. Die unter 1 aufgezählten Befunde sind als weitere

Beweise für die Sensibilisierung der Sympathikusendigungen durch Uzara *(Geßner)* aufzufassen.

3. Bei der Prüfung verschiedener Uzara-Anteile auf krampfmachende Wirksamkeit am Frosch, konnte folgendes ermittelt werden:

a) Uzaridin, das kristallisierte Aglykon von Uzarin (*Gürber* und *Hennig*)[1]) ist ein heftiges Krampfgift. Es erzeugt klonisch tonische Krämpfe. Der Angriffspunkt für die im Beginn der Vergiftung vorherrschenden klonischen (pikrotoxinartigen) Krämpfe ist in der medulla oblongata gelegen. Die Angriffspunkte für die im Verlauf der Vergiftung immer stärker vorherrschenden tonischen (strychninartigen) Reflexkrämpfe mit Tetanus liegen in der medulla spinalis, ebenso der Ursprung der fibrillären Zuckungen.

b) Uzarin (Uzarinum cristall. pur. *Windaus* und *Haack*) ist ebenfalls ein Krampfgift, aber bedeutend weniger wirksam als Uzaridin. Uzarin erzeugt nur klonische Krämpfe, sein Angriffspunkt liegt in der medulla oblongata; außerdem vom Rückenmark ausgehende fibrilläre Zuckungen.

c) Die Spaltprodukte des Uzaridins: Anhydro-Uzaridin und Trianhydro-Uzaridin, beide wasserunlöslich, haben eine nur sehr geringe krampfmachende Wirkung; sie führen, wie Uzarin, nur zu klonischen Krämpfen.

d) Das gut wasserlösliche Glykosid Uzaren und sein wasserunlösliches Aglykon Uzarenin besitzen keine krampfmachende Wirksamkeit; sie führen schon in subletalen Dosenzuzentral bedingter Lähmung, die auch schließlich von den oben genannten Krampfgiften herbeigeführt wird.

4. Die Prüfung der Wirksamkeit auf die isolierten Froschblutgefäße ergab:

a) Die Uzara-Glykoside Uzarin und Uzaren verengern die isolierten Blutgefäße des Frosches; die Splanchnikusgefäße werden schon durch geringere Konzentrationen beider Glykoside verengert als die der Extremitäten, dabei ist die Wirkung des Uzarins schlechter reversibel als die des Uzarens.

[1]) Gürber und Hennig a. a. O.

b) Die von herzwirksamen Glykosiden freie Mutterlauge der Uzaron-Tanninfällung ruft selbst in starken Konzentrationen (1 : 1000) keine nennenswerte Veränderung am Froschgefäßpräparat hervor.

Zum Schluß meiner Arbeit spreche ich Herrn Privatdozent Dr. med. *O. Geßner* für die Anregung zu den vorliegenden Untersuchungen und die wertvolle Unterstützung bei der Ausführung der Arbeit, sowie Herrn Prof. Dr. med. et phil. et med. dent. h. c. *A. Gürber* für die freundliche Ueberlassung eines Arbeitsplatzes in seinem Institut meinen aufrichtigen Dank aus.

Lebenslauf.

Am 17. März 1905 wurde ich, Hermann *Schröter*, als Sohn des Volksschullehrers Florenz *Schröter* und seiner Ehefrau Maria, geb. Wübbe, zu Meppen (Hann.) geboren. Nach Versetzung meines Vaters nach Papenburg besuchte ich dort die Volksschule bis zu meinem 11. Lebensjahre, trat dann in die Quarta des dortigen Realgymnasiums ein und bestand im Februar 1923 die Reifeprüfung an derselben Anstalt. Von Ostern 1923 bis Ostern 1926 widmete ich mich dem Bankfach. Vom Sommersemester 1926 ab wandte ich mich sodann dem Studium der Zahnheilkunde zu und zwar studierte ich zuerst an der Universität Münster, wo ich im Herbst 1927 die zahnärztliche Vorprüfung bestand. Im folgenden Semester blieb ich noch an der Universität Münster immatrikuliert. In dem kommenden Sommersemester 1928 studierte ich in Wien und seit dem Wintersemester 1928/29 an der Universität Marburg, an der ich im Dezember 1929 die zahnärztliche Prüfung bestand. Seit dem 7. Januar 1930 bin ich im Pharmakologischen Institut mit den vorliegenden Untersuchungen beschäftigt gewesen.

Meine akademischen Lehrer waren:

in Münster:

Apffelstaedt, Ballowitz, Eickhoff, Groß, Heiderich, Herbst, Käding, Krummacher, Müller, Schenk, Schmidt. Zipf,

in Wien:

Arzt, Graßberger, Kaspar, Pichler, Weiser, Zilz,

in Marburg;

Boeminghaus, Bonhoff, Geßner, Gürber, Loebell, Ruete, Seidel, Versé.